



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑬ **DE 199 11 777 A 1**

⑨ Int. Cl. 7:
A 61 K 7/00
A 61 K 9/107
B 01 F 5/06

⑮ Aktenzeichen: 199 11 777.2
⑯ Anmeldetag: 17. 3. 1999
⑭ Offenlegungstag: 21. 9. 2000

DE 199 11 777 A 1

⑦① Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Lage, Jutta zur, 64289 Darmstadt, DE; Driller,
Hans-Jürgen, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE;
Bünger, Joachim, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE;
Wagner, Annette, 60435 Frankfurt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑥④ Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen

⑥⑤ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet sind, die hergestellten pharmazeutische Formulierungen.

DE 199 11 777 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingebracht sind, die hergestellten pharmazeutischen Formulierungen.

Zur Herstellung kosmetischer Produkte werden verschiedene Verfahren angewendet, mehrere Stoffe möglichst innig zu vermischen. Je nach der erforderlichen Mischintensität werden ein oder mehrere Verfahren der Stoffvereinigung eingesetzt, die nacheinander oder parallel ablaufen können.

An sich sind in der chemischen Verfahrenstechnik Unter Mischen Grundoperationen zu verstehen, die der weitestgehenden Homogenisierung von Stoffen dienen. Es sollen Stoffströme so vereinigt werden, daß in Teilvolumen der entstehenden Mischung eine möglichst gleichmäßige Zusammensetzung der einzelnen Komponenten gegeben ist.

Eine Spezialform des Mischens stellt das Homogenisieren dar. Hierunter ist ein Vermischen von an sich nicht ineinander mischbaren Phasen zu verstehen. Unter Homogenisieren versteht man demnach ein Verändern des Verteilungszustands und der Teilchengröße der inneren Phase von Emulsionen und Suspensionen, so daß mikroskopisch betrachtet ein homogenes System entsteht und sich die verteilte Phase ohne Einwirkung äußerer Kräfte nicht absetzt oder aufräumt.

Unter Dispergieren ist ein Vermischen eines aus zwei (oder mehreren) Phasen bestehenden Stoffsystems zu verstehen, bei dem ein Stoff (disperse Phasen) in einem anderen (Dispersionsmittel) in feinsten Form verteilt (dispergiert) wird. Sowohl die Teilchen der dispersen Phase als auch das Dispersionsmittel können fest, flüssig oder gasförmig sein. Beispiele für Dispersionen sind Aerosole, Emulsionen, Suspensionen und Kolloide.

Eine andere in der Kosmetikerherstellung übliche Art des Vermischens besteht im Emulgieren. Darunter ist ein Vermischen von zwei nicht oder nur wenig ineinander löslichen Flüssigkeiten zu verstehen, von denen die eine in der anderen fein verteilt wird. Die äußere Phase bezeichnet man als die kontinuierliche Phase bzw. als Dispersionsmittel, die darin verteilte Flüssigkeit als die innere, diskontinuierliche oder disperse Phase. Kosmetische Emulsionen bestehen meistens aus einer wässrigen polaren Phase und einer unpolaren Ölphase.

Unter Suspensiden wiederum ist das Verteilen sehr kleiner, jedoch nicht molekularer Teilchen eines festen Stoffes in einer Flüssigkeit zu verstehen. Suspensiden sind wie Emulsionen meist optisch trüb und neigen dazu, sich unter Einfluß der Schwerkraft abzusetzen.

Emulgierprozesse erfolgen üblicherweise nach folgendem Schema: Es werden zwei ineinander unlösliche Stoffe, nämlich Fett und Wasser, vermischt. Um eine haltbaren Emulsion zu erhalten, müssen Fett- und Wasserphase mechanisch unter 10 µm zerkleinert und anschließend mit Hilfe eines Emulgators stabilisiert werden. Normalerweise werden Öl- und Teilphase getrennt vorgelegt, auf 50–70°C erwärmt und anschließend voremulgiert. Alle wasserlöslichen Stoffe befinden sich dabei in der Wasserphase, alle fettlöslichen in der Fettphase.

Die nach dem Hot/Hot-Prozeß (beide Phasen werden getrennt auf 50–70°C erwärmt) hergestellte Voremulsion wird vor der Zugabe von Parfümöl und Farbstoff bis auf Zimmertemperatur abgekühlt und anschließend nachemulgiert.

In einigen Fällen der Emulsionsherstellung kann von einer 20–30°C warmen Wasserphase ausgegangen werden. Bei diesem Hot/Cold-Prozeß kann auf kühlen vor der Parfümöl- und Farbstoffzugabe verzichtet werden.

Handelt es sich bei der Fettphase um ein bei Zimmertemperatur dünnflüssiges Öl, so können beide Phasen mit einer Temperatur von 20–30°C vorgelegt und emulgiert werden (Cold/Cold-Prozeß). (aus: W. Umbach, "Kosmetik", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995).

Bei der Herstellung von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, die an den Endverbraucher abgegeben werden, ist es wünschenswert, über einen längeren Zeitraum stabile Produkte zu erhalten, die nicht zum Entmischen neigen und worin gleichzeitig die hinzugefügten Wirkstoffe ihre Aktivität beibehalten. Die Stabilität der Mischungen wird in herkömmlichen Produkten durch die Zugabe von Additiven, wie z. B. Emulgatoren, Tensiden oder dergleichen erzielt. Um eine Zersetzung der Inhaltsstoffe zu verhindern und eine Abnahme der Aktivität von enthaltenen Wirkstoffen zu unterbinden, werden z. B. Oxidationsstabilisatoren, Radikalfänger, Bakterizide und andere Zusätze hinzugefügt. Verschiedene dieser Zusätze können bei empfindlichen Anwendern zu Reizungen oder Allergien führen.

Zur Stabilisierung von Wirkstoffen wird daher in vielen Fällen nicht der Wirkstoff selbst sondern eines seiner stabilen Derivate verwendet, welches sich dann am Wirkort zersetzt und den Wirkstoff freisetzt. Dieses ist natürlich mit dem Problem behaftet, daß bei gegebenenfalls vorgeschalteten erforderlichen Transport- oder Stoffwechselvorgängen das Derivat sich anders verhält als der eigentliche Wirkstoff.

Ein weiteres Problem bei der Herstellung der oben aufgeführten Mischungen ist die homogene Vermischung der Einzelsubstanzen in jedem Volumenelement der gesamten Mischung.

Zur Herstellung kosmetischer Formulierungen werden häufig einfache Rührgefäße mit verschiedenen Rührertypen verwendet. In den Rührgefäßen treten je nach Rührertyp (z. B. Anker-, Propeller-, Schrägblatt-, Scheiben-, IKATOMIG-Rührer, EKATO-Mizerscheibe) abhängig vom Ort im Rührgefäß unterschiedliche Scherkräfte auf. Gleiches gilt für die Temperaturverteilung und den Energieeintrag in die Formulierung, so daß im Ansatzgefäß Scherkräfte, Temperatur und eingebrachte Energie nicht "gleichmäßig" verteilt sind und so der Aufbau der resultierende Formulierung nachteilig beeinflusst wird. Konkret heißt dieses, daß beispielsweise Emulsionen entstehen können, in denen die emulgierte Phase sehr unterschiedliche Teilchengrößen aufweist, bzw. in einem hergestellten Produkt die Wirkstoffverteilung ungleichmäßig ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch vermischte Produkte erhalten werden, die in der gesamten Mischung eine homogene Verteilung aller enthaltenen Komponenten und gleichzeitig eine homogene Verteilung der Teilchen- oder Tröpfchengröße aufweisen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen zur Verfügung zu stellen, wodurch die Verwendung von Emulgatoren, Tensiden, Stabilisatoren, Oxidationsstabilisatoren, Radikalfängern,

Bakteriziden und anderen Zusätzen eingeschränkt werden kann, bzw. wodurch im Idealfall auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen erst unmittelbar vor ihrer Anwendung in sehr kleinen Mengen hergestellt werden können.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können aus getrennten Vorratskammern zwei oder mehrere Komponenten, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.

Das Vermischen kann erfolgen, indem die Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und falls erforderlich zum Erkalten nachgeführt werden.

Die Durchführung des Verfahrens zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung kann erfolgen, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) aus getrennten Vorratskammern durch einen Mikromischer geführt werden, wobei sie miteinander vermischt werden.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt auch durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase mit einer oder mehreren flüssigen Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

In einer besonderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle des Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.

Erfindungsgemäß ist es auch möglich, die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, zu fördern, die Komponenten in den Mikromischer zu leiten und durch die Kanäle des Mikromischer aufgrund des sich aufbauenden Drucks unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion zu drücken.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt weiterhin durch ein Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe enthält, aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden. Dieses kann erfolgen, nachdem eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt worden ist (sind). Dieses Verfahren kann in der Weise durchgeführt werden, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt werden und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Insbesondere können die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gefördert und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden. Aufgrund des aus den Vorratskammern herrührenden Drucks wird im Mikromischer ein ausreichender Druck aufgebaut, durch den die Komponenten durch die Kanäle unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Die Lösung der vorliegenden Aufgabe erfolgt auch durch Lotionen oder Lösung, Emulsionen, Gele und Cremes, welche durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt werden können.

Für bestimmte Formulierungen ist die gleichmäßige Durchmischung, eine konstante Temperatur und ein gleichmäßiger Energieeintrag bereits im Mikrobereich wichtig.

Es wurde nun gefunden, daß durch den Einsatz von Mikromischern die Herstellung von Mischungen in Form von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, Lotionen, Lösungen Gelen und Cremes möglich ist, in denen alle Inhaltsstoffe auch in kleinsten Volumenteilen gleich verteilt sind. Im Gegensatz zu einem grobvolumentigen Rührkessel ist die Herstellung dieser Mischungen unter gleichmäßigen Temperaturbedingungen auch im Mikrobereich möglich, da sich in den dünnen, gegebenenfalls laminartigen Kanälen kein Temperaturgefälle ausbildet, insbesondere wenn der Mikromischer temperierbar ausgestaltet ist. Weiterhin ist der Energieeintrag in jedem, d. h. auch im kleinsten Volumenteil, gleich. Es wurde auch gefunden, daß Emulsionen mit einer wesentlich homogenen Tröpfchengrößenverteilung hergestellt werden können als in einem Rührgefäß. Aufgrund der multiplen Scherbedingungen der kommunizierenden Kanäle im Mikromischer werden zwangsläufig Tröpfchengrößen im Mikrobereich vorgegeben, so daß Mikroemulsionen erhalten werden, die in einem Rührgefäß nur sehr aufwendig hergestellt werden könnten. Die Verwendung eines Mikromischer eignet sich daher zur Herstellung sehr feiner homogener Formulierungen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind Mikromischer, dazugehörige An- und Verschlusssysteme geeignet, die in den Patentanmeldungen DE 195 11 603, DE 197 46 583, DE 197 46 584, DE 197 46 585 und DE 198 54 096 beschrieben sind, sowie dem sich Fachmann sich daraus ergebenden Ausgestaltungen. Geeignete Mikromischer können aus geeigneten metallischen, keramischen, polymeren Werkstoffen oder aus Silicium bestehen.

Problematische Formulierungen sind im W/O-Bereich Emulsionen insbesondere solche mit hohen Gehalten an pflanzen-

lichen Triglyceriden. Emulsionen ohne stabilisierende Wachse zeichnen sich häufig durch ungenügende Langzeitviskositätskonstanz aus und O/W-Lotionen sind generell schwieriger zu stabilisieren als Cremes. Diese Emulsionen lassen sich daher besonders gut herstellen unter Verwendung von Mikromischern. Von besonderem Vorteil ist hierbei, daß durch Verwendung von Mikromischern besonders geringe Mengen hergestellt werden können, die vorteilhafter Weise in situ, d. h. direkt vor der Verwendung hergestellt werden können.

Mikroemulsionen sind dann thermodynamisch stabil, wenn sie aufgrund extrem geringer Grenzflächenenergie spontan entstehen, das heißt, ohne Zufuhr von äußerer mechanischer Energie. Die Tröpfchendurchmesser sind wesentlich geringer als bei Makroemulsionen, sie liegen im Bereich von 10–30 nm (Nanometer), das bedeutet unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes. Mikroemulsionen sind daher kolloid-disperse, optisch transparente Systeme. Nach POHLER sind zur Formulierung von Mikroemulsionen bestimmte Konzentrationsbereiche der Öl- und der Wasserphase sowie der Emulgatoren und Hilfsstoffe einzuhalten:

Tenside (meist Niotenside)	15–40%
Mineralöl bzw. Pflanzenöl	5–25%
Polyalkohole	0–20%
Wasser	35–65%

Durch den Einsatz von Mikromischern zur Herstellung von Mikroemulsionen ist es möglich, den Einsatz von Tensiden erheblich zu reduzieren, so daß die Verträglichkeit für besonders empfindliche Hauttypen wesentlich erhöht werden kann. Stabile Mikroemulsionen lassen sich bereits bei Verwendung von weniger als 10 Gew.-% Tensiden herstellen.

Üblicherweise sind die wichtigsten Anforderungen an Emulgiergeräte ausreichende und insbesondere variable Emulgieleistung, genügend Scher- bzw. Schlag- und Prallkräfte, Ausstattung für eine gleichmäßige Bearbeitung des Ansatzes, Vakuumpvorrichtung, Heizung und Kühlung (14). Diese Probleme lassen sich erfindungsgemäß in einfacher Weise durch den Einsatz von geeigneten Mikromischern lösen, die einen gezielten Energieeintrag in jedem Volumenelement gewährleisten und in denen unter Einwirkung intensiver Scherkräfte in den dünnen Kanälen eine intensive Vermischung stattfindet.

Weiterhin ist es durch die Verwendung von Mikromischern möglich, sehr kleine Mengen der gewünschten kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung herzustellen. Dieses hat den Vorteil, daß der Zusatz von Emulgatoren, Suspensions- und Dispersionshilfen in Form von Tensiden und anderen Additiven wie z. B. Stabilisatoren sehr eingeschränkt werden kann bzw. auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Es ist auf diese Weise auch möglich, über längere Zeit nicht miteinander in einer Formulierung verträgliche Wirkstoffe oder Zusätze erst direkt vor der Verwendung miteinander zu vermischen. Wirkstoffe, die in einer Formulierung nur in Form eines Derivats stabil sind, können als solche in einer getrennten Formulierung vorgelegt werden und erst direkt vor der Verwendung der übrigen Mischung zugefügt werden. Auch können so vom Anwender je nach Wunsch zu kleinen Mengen einer Basismischung zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Zusätze zugefügt werden. Dieses kann sowohl für pharmazeutische als auch für kosmetische Formulierungen von Interesse sein, wenn zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Wirkstoffe appliziert werden sollen.

Zu einer kosmetischen Basisformulierung können für den Tag andere Zusätze hinzugefügt werden als für die Nacht. Zusätze für den Tag können beispielsweise UV-Filter sein, für die Nacht dagegen regenerierende Zusätze.

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung werden im folgenden Beispiele gegeben, die im Rahmen des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen, nicht jedoch geeignet sind, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

Hand- und Nagel-Creme

Rohstoff	INCI	% WW	s
A Paraffin (Art.-Nr. 107162)	(1) Mineral Oil	2,00	
Arlamol HD	(2) Isohexadecane	2,00	10
Isopropylpalmitat	(3) Isopropyl Palmitate	3,00	
Sojaöl	(4) Glycine Soja	0,50	15
Mirasil DM 350	(5) Dimethicone	1,00	
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	1,00	
Span 60	(2) Sorbitan Stearate	1,50	20
Montanov 68	(6) Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	4,00	
(-) - α -Bisabolol (Art.-Nr.130170)	(1) Bisabolol	0,30	25
B Demin. Wasser	Aqua	ad 100	
Glycerin, 87% ig (Art.-Nr.104091)	(1) Glycerin	10,00	30
D-Panthenol	(7) Panthenol	0,50	
(D+)-Biotin (Art.-Nr.130220)	(1) Biotin	0,05	35
(gegebenenfalls) Konservierungsmittel		q.s.	40
C Rhodicare S	(5) Xanthan Gum	0,30	
Gegebenenfalls:			
D Parfüm Bianca	(8) Parfum	0,20	45

Herstellung

Die Phasen A, B und C werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vorgelegt und auf 75°C erhitzt. Die somit flüssigen Phasen B und C werden aus den Vorratsbehältern gepumpt und durch einen auf 75°C temperierten Mikromischer geführt und vermischt. Die aus dem Mikromischer austretende Mischung wird anschließend mit Phase A durch einen auf 75°C temperierten Mikromischer gepumpt und homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird in einem Vorratsbehälter gesammelt und unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von ca. 35°C kann gegebenenfalls das Parfum zugegeben werden.

Bemerkungen

pH_{25°C}-Wert: 5,5

Viskosität: 43 000 mPa · s (Brookfield RV7, Spindel C, 5 upm, Halipath) bei 25°C
 0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 130173),
 0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 13 0174),
 0,30% Germall 115 (ISP, Frechen)

Bezugsquellen

(1) Merck KGaA, Darmstadt:

- (2) ICI Surfactants, Essen
 (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
 (4) Gustav Hees, Stuttgart
 (5) Rhodia, Frankfurt
 (6) Seppic, Frankreich
 (7) BASF, Ludwigshafen
 (8) H&R, Holzminden

Beispiel 2

W/O Körperpflegemilch (KALT-HERSTELLUNG)

A.	
ARLACEL 780	5,0%
Paraffinöl dünnflüssig	10,0%
Miglyol 812	4,0%
ARLAMOL HD	5,0%
ARLAMOL E	1,0%
Parfüm (evtl.)	q.s.
B.	
Glycerin	2,5%
ATLAS G-2330	1,5%
MgSO ₄	0,5%
Demin. Wasser	70,5%
Konservierung (evtl.)	q.s.

Herstellungsmethode

Beide Phasen A und B werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vorgelegt. Nach dem Durchmischen, was entweder durch Rühren oder in kleinen Gefäßen durch Schütteln erfolgen kann, werden die Phasen aus den Vorratsbehältern gepumpt und gemeinsam durch einen Mikromischer geführt, worin die Phasen intensiv vermischt werden. Die homogen vermischte Milch kann direkt verwendet werden.

Viskosität:
 10 000 mPa · s (Brookfield LVT Helipath, Spindel C, 6 upm, 1 Min.)

Bezugsquellen:
 (1) ICI Surfactants

Beispiel 3

Sonnenschutzmilch (W/S) (Wasser in Silikon)

A	Eusolex 2292 (Art.-Nr. 5382)	(1)	2,00
	DC 1401	(2)	10,00
	DC 3225 C	(2)	10,00
	Dow Corning 344	(2)	10,00
			q.s.
B	Eusolex 232 (Art.-Nr. 5372)	(1)	2,00
	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Art.-Nr. 8386)	(1)	0,88
	Natriumchlorid (Art.-Nr. 6400)	(1)	2,00
	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	5,00
	Konservierungsmittel (evtl.)		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

Herstellung

In einem Vorratsgefäß wird zur Herstellung der Phase B Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zur Neutralisierung von Eusolex 232 in Wasser gelöst und Eusolex 232 zugegeben. Nach vollständiger Lösung werden die restlichen Rohstoffe der Phase B zugegeben. In einem zweiten Vorratsgefäß werden die Komponenten Phase A vorgemischt.

Zur Herstellung der Sonnenschutzemulsion werden die beiden Phasen zum Vermischen gemeinsam mit Hilfe einer Pumpe durch einen über dünne Anschlußröhrchen angeschlossenen Mikromischer gepumpt.

Bemerkungen

Viskosität 22.800 mPa · s (Brookfield RVT, Sp. C, 10 Upm) bei 25°C

Muster enthalten als Konservierungsmittel:

0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck Art.-Nr. 7427)

0,17% Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz (Merck Art.-Nr. 6756)

Bezugsquellen:

(1) E. Merck, Darmstadt

(2) Dow Corning, Düsseldorf

Beispiel 4

Transparente Mikroemulsion

Transparente Mikroemulsion

Handelsname	INCI	Gew.-%
Eumulgin B2	Ceteareth-20	19,5
Cetiol RE	PEG-7 Glyceryl Cocoate	20,0
Uniphén P-23	Phenoxyethanol + Methyl-/Ethyl-/Propyl-/Butylparaben	0,3
Mineralöl	Mineral Oil	5,0
Glycerin	Glycerin	20,0
Wasser, demin.	Water	35,2

Herstellung:

Herstellung

1. Eumulgin B2, Cetiol HE, Uniphén P-23 und das Paraffinöl werden in einem Vorratsgefäß vorgelegt, unter Durchmischen geschmolzen und auf ca. 95°C–105°C erhitzt.

2. Wasser und das Glycerin werden zusammengegeben und ebenfalls auf ca. 95°C–100°C erwärmt. Die Wassermenge um 3% erhöhen.

3. Die Wasserphase und die Fettphase werden zur intensiven Durchmischung durch einen Mikromischer gepumpt. Das entstandene Mikroemulsionsgel zum Erkalten gerührt.

Alternativ ist es möglich, das Mikroemulsionsgel durch einen weiteren gekühlten Mikromischer zu führen, dessen auslaufenden Kanäle einen weiteren Querschnitt aufweisen, wodurch ein Verstopfen der Kanäle vermieden wird und die Bildung von Lufteinschlüssen im Gel unterbunden werden.

Bei einer Temperatur, bei der das Mikroemulsionsgel eben noch gießfähig ist, wird es in das Primärpackmittel abgefüllt.

Beispiel 5

Sonnenschutzgel (Emulgator-frei)

SPF 3,21 UVA PF 2.5 (Sun protection factor, Diffey Methode)

		Gew.-%
10	A Eusolex 2292 (Art.-Nr. 105382) (1)	1,000
	Luvitol EHO (2)	9,000
	Dow Corning 200 (100 cs) (3)	2,000
15	Antaron V-220 (4)	2,000
	Jojobaöl (5)	5,000
	DL- α -Tocopherolacetat (1)	0,500
20	(Art. Nr. 500952)	
3	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (1)	0,700
25	(Art.-Nr. 108386)	
	Wasser, demineralisiert	14,300
	C Pemulen TR-1 (6)	0,600
30	Konservierungsmittel (evtl.) (1)	q.s.
	Wasser, demineralisiert	ad 100,000
35	D Aloe Vera Gel 1: 10 (7)	1,000

Herstellung

- 40 Für Phase C das Pemulen TR-1 im Wasser homogen dispergieren, Konservierungsmittel hinzufügen und vorquellen. Phase B unter Homogenisieren in Phase C eintragen. Phase A unter Erhitzen lösen und langsam unter Homogenisieren zugeben. Bei 35°C Phase D zusetzen und nochmals homogenisieren.

Bemerkungen

- 45 Viskosität 67.000 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 5 Upm) bei 25°C
 $\text{pH}_{25^\circ\text{C}} = 6,9$
 Als Konservierungsmittel kann 1,0% Phenoxyethanol (Merck-Art.-Nr. 807291) hinzugefügt werden.
 Bezugsquellen:
 50 (1) Merck KGaA, Darmstadt
 (2) BASF, Ludwigshafen
 (3) Dow Corning, Düsseldorf
 (4) GAF, Frechen
 (5) Henry Lamotte, Bremen
 55 (6) Goodrich, Neuss
 (7) Rahn, Maintal

Beispiel 6

- 60 In situ W/O/W super moisturizing cream

Zusammensetzung

	W/W
65 A.	
Brij 721	2.0
Brij 72	3.0

	W/W	
Arlacel P 135	0.5	
Arlamol E	5.0	
Arlamol HD	4.0	
Vitamin-E-Acetat	1.0	5
Laurex CS	1.0	
Stearylsteure	1.5	
Mirasil DM 100	1.0	
B		10
1,2-Propylenglykol	4.0	
Allantoin	0.2	
Harnstoff	0.5	
Wasser	74.4	
C		15
Germaben II	1.0	
D.		
(gegebenenfalls)		20
Parfum L94-5770	0.1	

Herstellung

1. In getrennten Vorratsbehältern werden A und B auf eine Temperatur von 75°C erwärmt. 25
2. Bevor die Emulsion hergestellt wird, wird C zu B hinzugefügt.
3. Die Phasen A und B/C werden intensiv vermischt, indem sie durch einen auf 75°C temperierten Mikromischer gepumpt werden.
4. Die entstandene Emulsion wird in einem Vorratsgefäß gesammelt.
5. Gegebenenfalls wird nach dem Abkühlen auf eine Temperatur unterhalb von 35°C D hinzugefügt. 30
6. Weiteres Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt unter leichtem Rühren.

Bemerkungen

Viskosität 43.000 mPa · s (Brookfield LVT T-bar spindle, E, rpm 6, 1 min) 35

Beispiel 7

W/O/W Face moisturizer (zweistufige Herstellung)

Zusammensetzung 40

Primär-Emulsion W/O

	%W/W	45
A.		
Arlacel 1M0	3.3	
Arlacel 2064	3.0	
Arlamol HD	15.0	
Arlamol M812	14.0	50
B.		
Wasser	63.7	
Germaben II	1.0	55

Sekundär-Emulsion W/O/W

A.			
Primär-Emulsion W/O	50.0		60
B.			
Arlatone 2121	5.0		
Water	44.1		
Keltrol	0.4		65
C.			

Herstellung

Primär-Emulsion W/O

1. Langsam wird B zu A unter intensivem Rühren hinzugefügt.
2. Die erhaltene Mischung wird für weitere 5 Minuten homogenisiert.

Sekundär-Emulsion W/O/W

1. Die unter B angegebene Zusammensetzung wird mit Ausnahme von Keltrol auf eine Temperatur von 80°C erwärmt. Keltrol wird unter Rühren bei konstanter Temperatur in der vorgelegten Zusammensetzung dispergiert.
2. Die beiden getrennt hergestellten Zusammensetzungen A und B werden wie oben beschrieben in einem Mikromischer vermischt.
3. In die auf eine Temperatur unterhalb von 40°C abgekühlte Emulsion wird C hinzugefügt.
3. Unter leichtem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen

- Viskosität 16.000 mPa · s (Brookfield LVT, T-) spindle D, rpm 6, min)

Patentsprüche

1. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
2. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.
3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und nachgeführt werden.
4. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase mit einer oder mehreren flüssigen Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
6. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhren, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.
7. Verfahren gemäß der Ansprüche 1, 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt, durch sich anschließende dünne Röhren, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.
8. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe enthält, aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden.
9. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt wird (werden).
10. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhren, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.
11. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhren, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das

Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

12. Lotion oder Lösung, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

13. Emulsion, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

14. Gel, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

15. Creme, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -